



Análisis de pacientes candidatos a simplificación del tratamiento antirretroviral de gran actividad a monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados

TRABAJO FIN DE MASTER
MASTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS DE LA SALUD

Alumna: Elena Reina Renero

Directora del TFM: Dra. Ana Insausti Serrano

Codirector: Dr. Ramón San Miguel Elcano

Universidad Pública de Navarra

Febrero 2012

RESUMEN

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS: La simplificación del tratamiento antirretroviral se define como el cambio de un esquema terapéutico que ha conseguido la supresión de la replicación viral por otro más sencillo que sigue manteniendo dicha supresión. Para mantener el éxito virológico tras la simplificación son requisitos imprescindibles una correcta selección de los pacientes candidatos y la utilización de fármacos plenamente activos. El objetivo del presente estudio es determinar la proporción de pacientes susceptibles de recibir tratamiento en monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados (IP/r) como estrategia de simplificación en un hospital de referencia.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se lleva a cabo un análisis retrospectivo de la totalidad de pacientes en tratamiento antirretroviral atendidos en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital en 2010. Se evalúan además de parámetros poblacionales y farmacoterapéuticos, aquellos criterios considerados en los Ensayos Clínicos (EC) que analizan la simplificación a monoterapia con IP/r: (1) Mayor de 18 años; (2) Régimen de triple terapia; (3) Durabilidad del tratamiento actual superior a 18 meses; (4) HIV-RNA < 50 cop/ml en el momento del screening y HIV-RNA < 400 cop/ml durante los 18 últimos meses; (5) CD4 > 250 células / μ l en el momento del screening; (6) Nadir CD4 > 100 cells / μ l; (7) Ausencia de fracaso virológico durante un tratamiento previo con IP; (8) Ausencia de coinfección por el virus de la hepatitis B; (9) Ausencia de alteraciones neurológicas relativas al VIH; (10) Adherencia terapéutica > 95%.

RESULTADOS: Se analiza una población total de 635 pacientes, de los que 10 fueron excluidos. Cuarenta y tres pacientes llevaban en tratamiento menos de 18 meses. Treinta y cuatro (5,4%) pacientes reciben combinaciones de tratamiento diferentes a la triple terapia. Un paciente recibe monoterapia con IP/r cumpliendo los requisitos evaluados. El cumplimiento de todos los parámetros para el potencial paso a monoterapia con IP/r se da en 103 pacientes (16,5%). Un total de 150 pacientes (24%) dejaría de cumplir únicamente uno de los parámetros analizados. De éstos, 48 presentan una adherencia inferior al 95%, y 34 una durabilidad menor a 18 meses.

DISCUSIÓN: Basándose en los resultados obtenidos en este análisis se puede concluir que esta estrategia de tratamiento representaría una opción real aunque minoritaria, no generalizable a la totalidad de la población. La constatación en la práctica clínica de los resultados obtenidos en los EC aportaría una estrategia de simplificación con menor

toxicidad, mayor comodidad y menor coste. El cumplimiento de estos parámetros sería la base para simplificar el tratamiento a monoterapia con IP/r, aunque la decisión dependería del criterio clínico.

ÍNDICE

1. Antecedentes

1.1. Inicio del tratamiento

1.1.1. Pautas antirretrovirales de inicio

1.1.2. Inicio temprano del tratamiento

1.2. Toxicidad

1.3. Adherencia

1.3.1. Factores predictores de adherencia

1.3.2. Medida de la adherencia

1.3.3. Objetivos de adherencia

1.3.4. Estrategias para mejorar la adherencia

1.4. Estrategias de simplificación

1.4.1. Recomendación de las estrategias de simplificación en las diferentes guías de práctica clínica

1.4.2. Reducción del número de comprimidos y/ o de dosis

1.4.3. Regímenes de administración en una vez al día

1.4.4. Reducción del número de fármacos

1.5. Monoterapia con IP como estrategia de simplificación

1.5.1. Ensayos clínicos con IP/r en monoterapia

1.5.2. Fundamentos de la estrategia de simplificación a monoterapia con IP/r

1.5.3. Tipos de IP utilizados en monoterapia en los ensayos clínicos

1.5.4. Recomendación de la monoterapia en las diferentes guías de práctica clínica

2. Objetivos

3. Material y métodos

3.1. Diseño del estudio

3.2. Población

3.3. Herramientas

3.4. Procedimientos

3.5. Variables

3.6. Aspectos éticos

4. Resultados

4.1. Características de los pacientes del estudio

4.2. Pacientes que cumplen todos los criterios para la simplificación

- 4.3. Principales causas de incumplimiento
 - 4.4. Análisis económico
- 5. Discusión
 - 5.1. Cumplimiento de los criterios para la simplificación del tratamiento a monoterapia con IP/r
 - 5.2. Análisis económico
 - 5.3. Seguridad de la monoterapia con IP/r
- 6. Conclusiones
- 7. Bibliografía
- 8. Anexo: Informe del Comité Ético de Investigación Clínica

Índice de abreviaturas

BID	Pauta de tratamiento administrada dos veces al día
CVP	Carga viral plasmática
EC	Ensayo clínico
IP	Inhibidor de la proteasa
IP/r	Inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir
ITIAN	Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido o nucleótido
ITINN	Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido o nucleótido
QD	Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día
SNC	Sistema nervioso central
TARGA	Terapia antirretroviral de gran actividad
TARV	Tratamiento antirretroviral
UPE	Unidad de pacientes externos
VHB	Virus de la Hepatitis B
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

ANTECEDENTES

1. Antecedentes

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus ARN que pertenece a la familia *Retroviridae*. Los primeros casos de Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (sida), expresión clínica final de la infección, fueron descritos en 1981 en Estados Unidos, a partir del diagnóstico de un gran número de pacientes con enfermedades infecciosas oportunistas. Actualmente se conoce la existencia de dos tipos de virus, VIH-1 y VIH-2, que pueden transmitirse por vía sexual, parenteral o perinatal. Infectan principalmente a linfocitos CD4+, produciendo una depresión importante del sistema inmune. En una primera etapa de primoinfección, el virus se disemina a través de los órganos linfoides y del sistema nervioso. Esta etapa se caracteriza por una elevada carga viral plasmática (CVP) y la aparición paulatina de diferentes tipos de anticuerpos. El paciente puede permanecer asintomático o presentar un cuadro similar a la mononucleosis. En la fase crónica asintomática el virus continúa replicándose y los niveles de CD4+ se mantienen relativamente estables, pero van descendiendo paulatinamente. Por último, la fase

avanzada o sida se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas, síntomas constitucionales y tumores, descenso de los niveles de CD4+ y aumento de la carga viral. La determinación del estadio de la enfermedad se realiza utilizando la clasificación de la revisión de 1993 del CDC (Center for Disease Control), con criterios que valoran tanto el estado inmune como el clínico (1, 2).

Se estima que la prevalencia mundial es de 34 millones de pacientes infectados, con 1,8 millones de muertes por sida en 2010 (3).

El ciclo replicativo del VIH se puede dividir en varias etapas:

- Unión del virus a la membrana celular y entrada al citoplasma de la célula huésped: Intervienen la glucoproteínas gp 120 y gp 41.
- Transcripción inversa: Tras la penetración del virus, se libera el genoma viral y se inicia la formación de ADN a partir del ARN viral, con la intervención de la enzima transcriptasa inversa.
- Integración: el ADN proviral sintetizado se integra en el genoma celular, mediante la actuación de la integrasa. Tras la integración, el VIH puede permanecer latente, replicarse de forma controlada o sufrir una replicación masiva.
- Síntesis de las proteínas virales y maduración: Una vez sintetizadas las proteínas virales, deben ser procesadas de forma postraduccional, mediante la acción de la proteasa viral.
- Gemación y difusión de los virus: tras la maduración de los viriones y el ensamblaje de las proteínas virales, el nucleoide se desplaza a la membrana celular y es liberado por gemación.

El tratamiento del VIH ha evolucionado desde la aparición de los primeros fármacos a finales de la década de los ochenta hasta la generalización de la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) a partir de 1996. Los inhibidores de la transcriptasa inversa fueron los primeros fármacos empleados. Se utilizaban en monoterapia, y no aportaban un control de la enfermedad. El TARGA se basa en combinaciones de tres o más fármacos, y permite conseguir una supresión sostenida de la replicación del virus y el incremento de los niveles de CD4+.

Podemos agrupar los diferentes fármacos existentes atendiendo a las distintas fases del ciclo biológico del virus sobre las que actúan:

- Los inhibidores de la entrada impiden la fusión o la unión a correceptores necesarios para la entrada del virus en la célula.
- Los inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos y no análogos de nucleósidos o nucleótidos, interfieren en la replicación del virus impidiendo la conversión de ARN en ADN.
- La inhibición de la integrasa, enzima encargada de la integración del ADN viral en el ADN de la célula, impide también la replicación del virus.
- Los inhibidores de la proteasa basan su acción en la inhibición de la enzima que interviene en la producción de las proteínas virales.

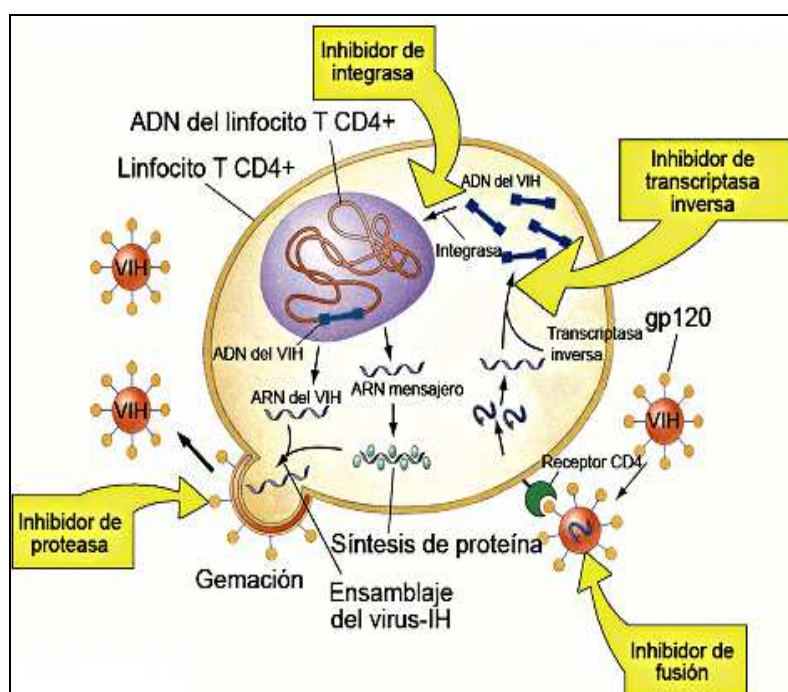


Fig. 1 Inhibición de la replicación viral por los antirretrovirales. Fuente: AIDS Information Switzerland, 2010 (4)

Las recomendaciones de los expertos en cuanto al tratamiento han evolucionado en base a la continua evidencia científica surgida y a los nuevos medicamentos de los que disponemos. Son varias las combinaciones que han demostrado su capacidad para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas. En este momento se recomiendan dos esquemas como tratamiento inicial, aunque son posibles otras combinaciones:

- Dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido (ITIAN) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo (ITINN)
- Dos ITIAN y un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r) (Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida, 2011).

El TARGA reduce la replicación del virus, lo que se traduce en una disminución de la CVP y en el restablecimiento inmunológico, es decir, el aumento de la cifra de linfocitos CD4+. Estos son los dos parámetros que se utilizan como referencia en el seguimiento de la enfermedad y su tratamiento.

El esfuerzo realizado en las últimas décadas ha permitido conseguir avances en la terapéutica que han mejorado el pronóstico de la infección por VIH hasta el punto de poder ser tratada como una enfermedad crónica. A pesar de esto, no podemos olvidar que el VIH presenta una gran variabilidad genética que le permite evadir el sistema inmunológico y la acción de los fármacos. Por eso, a pesar de la eficacia y seguridad demostrada por el TARGA, debemos considerar sus limitaciones, como su fracaso en la erradicación completa del virus, la aparición de resistencias, la complejidad de algunos regímenes, el elevado coste y, sobre todo, la toxicidad del tratamiento. El objetivo de la investigación se dirige actualmente hacia la búsqueda de un tratamiento que combine:

- 1) Alta eficacia
- 2) Baja toxicidad
- 3) Comodidad para el paciente

En este contexto surgen estrategias de simplificación del tratamiento antirretroviral, como la monoterapia con inhibidores de la proteasa (IP). La toxicidad y la adherencia, así como las características del tratamiento inicial, son aspectos relevantes que nos permiten comprender las ventajas de una simplificación del tratamiento antirretroviral.

Cuadro 1 Clasificación de antirretrovirales

<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos</i>
Efavirenz (EFV)
Etravirina
Nevirapina (NVP)
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos</i>
Abacavir (ABC)
Didanosina (ddI)
Emtricitabina (FTC)
Estavudina (d4T)
Lamivudina (3TC)
Zidovudina (AZT)
<i>Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido</i>
Tenofovir (TDF)

<i>Inhibidores de la proteasa</i>
Atazanavir (ATV)
Darunavir (DRV)
Fosamprenavir (FPV)
Indinavir (IDV)
Lopinavir (LPV)
Nelfinavir (NFV)
Ritonavir
Saquinavir (SQV)
Tipranavir (TPV)
<i>Inhibidores de la entrada y la fusión</i>
Maraviroc (MVC)
Enfuvirtida
<i>Inhibidores de la integrasa</i>
Raltegravir

1.1. Inicio del tratamiento

En pacientes sin tratamiento previo se debe valorar individualmente el momento de inicio del TARV y la combinación de fármacos a utilizar.

En el planteamiento de un inicio temprano del tratamiento deben tenerse en cuenta una serie de ventajas e inconvenientes. Entre las primeras se encuentran el efecto del TARV sobre la progresión de la infección a sida o muerte y sobre la incidencia de enfermedades no relacionadas con el VIH. Entre los posibles inconvenientes destaca la toxicidad, los problemas de adherencia, la aparición de resistencias, las interacciones y el impacto en la calidad de vida del paciente.

El momento de inicio del TARV debe basarse en tres elementos: los síntomas, el número de CD4 y la CVP:

- Síntomas: En caso de infección sintomática el inicio está recomendado en todos los casos. Si la infección es asintomática, el inicio se basará en el número de CD4, la CVP o en las comorbilidades o características del paciente.

- Número de CD4+ y CVP: El inicio del TAR está recomendado cuando la cifra de linfocitos CD4+ sea inferior a 350 células/ μ L. Si está entre 350 y 500 células/ μ L se recomienda el TARV, aunque se puede diferir su inicio en determinadas situaciones, como la presencia de un recuento de CD4+ estable, CVP baja o poca predisposición del paciente. Por último, si el número de linfocitos CD4+ es mayor de 500 células/ μ L se recomienda diferir el TARV en general, aunque debe ser considerado en los pacientes con comorbilidades.

Además, en todos los casos debe prepararse al paciente, ofertando las distintas opciones, adaptando el esquema terapéutico al estilo de vida, comorbilidades, posibles interacciones y valorando el riesgo de mala adherencia.(5)

1.1.1. Pautas antirretrovirales de inicio

Respecto a las recomendaciones sobre la combinación de antirretrovirales en el tratamiento inicial, se puede utilizar la combinación de 2 ITIAN+1 ITINN ó 2 ITIAN+1 IP/r o 2 ITIAN+1 inhibidor de la integrasa. La combinación de 3 ITIAN (ZDV/3TC/ABC) o dos ITIAN+ MVC está indicada únicamente como alternativa cuando están contraindicados IP o ITINN (5).

1.1.2. Inicio temprano del tratamiento

La replicación viral persistente se asocia con un estado crónico inflamatorio que deriva en procesos conocidos como complicaciones no sida. Se ha planteado que el momento de inicio del TARV influiría sobre la aparición de complicaciones que hasta hace poco tiempo no se relacionaban con la infección por VIH. El aumento en los últimos años de la eficacia, seguridad y simplicidad de las combinaciones de antirretrovirales, junto con la reducción del riesgo de desarrollo de multirresistencias apoyan el planteamiento de un inicio más temprano.

El estudio D:A:D (Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs, un estudio prospectivo de 11 cohortes en el que participan más de 49 000 pacientes con VIH de 33 países en Europa, Estados Unidos y Australia), tiene como objetivo la valoración de la incidencia de infarto de miocardio en los pacientes y la posible asociación del tratamiento antirretroviral con su desarrollo. El estudio también recoge información sobre la incidencia de eventos no sida como alteraciones hepáticas y renales y cáncer. En la cohorte D.A.D.

y en la cohorte CASCADE se ha observado la existencia de una disminución progresiva del riesgo de enfermedades no sida a medida que aumenta la cifra de células CD4+. El TARV podría ejercer por lo tanto un efecto beneficioso sobre las complicaciones no sida.

En cuanto a la mortalidad y/o progresión a sida, los datos sobre su comparación en pacientes que empiezan TARV por encima o por debajo de 350 CD4/ μ L son limitados. Según los estudios de cohortes realizados, existe una relación progresiva entre la inmunodeficiencia y el riesgo de muerte y/o progresión a sida. Los datos de los estudios observacionales de cohortes y de los ensayos clínicos realizados muestran peores resultados entre los pacientes que comienzan a recibir TARV con menos de 350 CD4/ μ L o con enfermedad sintomática (5).

1.2. Toxicidad

La generalización del uso del TARGA como tratamiento crónico plantea una serie de inconvenientes relacionados con los efectos adversos del tratamiento, de manera que ésta cuestión ocupa un lugar importante en la investigación actual.

La aparición de efectos adversos a un fármaco es un factor que puede afectar en gran medida a la adherencia del paciente, y con frecuencia obliga al cambio de tratamiento. Supone una limitación en cuanto a la calidad de vida y una disminución de las opciones terapéuticas.

Los efectos secundarios de los antirretrovirales pueden aparecer al inicio o bien a lo largo del tratamiento. Aunque se han descrito en todos los medicamentos, el tipo y la gravedad están relacionados con la familia de antirretrovirales o con el propio medicamento. La predisposición del paciente puede ser determinante en su aparición: los pacientes con comorbilidades, enfermedades de base, uso concomitante de otros medicamentos o drogas, factores genéticos, o las mujeres tienen mayor predisposición a determinados efectos adversos (6).

Algunos de los efectos adversos más destacables por su gravedad o frecuencia en cada familia de fármacos se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 1 Toxicidad de las distintas familias de fármacos antirretrovirales

<i>Familia</i>	<i>Toxicidad</i>	<i>Prevalencia</i>	<i>Clínica</i>
ITIAN	Toxicidad mitocondrial	20-40%	Neuropatía periférica Miopatía Cardiomiopatía Pancreatitis Hepatomegalia Esteatosis hepática Hepatitis Acidosis láctica Mielotoxicidad Alteración tubular proximal renal Lipoatrofia Hiperlipemia y resistencia insulínica
ITINN	Hipersensibilidad	10-20%	Exantema (extensión y gravedad variable) Afectación multiorgánica Fiebre
IP	Hiperlipemia Resistencia a la insulina (IP clásicos; difícil de separar de los efectos de análogos de timidina) y lipodistrofia	25-50%	Hipertrigliceridemia (especialmente) Hipercolesterolemia Diabetes mellitus Lipoacumulación intraabdominal
Inhibidores de la fusión	Inflamación dérmica local	60-70%	Dolor Tumoración
Inhibidores de los receptores CCR5	Mecanismo desconocido (bloqueo receptor CCR5?)	<2%	↑ riesgo de infecciones respiratorias ↑ riesgo de cardiopatía isquémica?
Inhibidores de la integrasa	Mecanismo desconocido	5-10%	Elevación de CPK6

ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido o nucleótido; ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido o nucleótido; IP: Inhibidor de la proteasa; CPK: creatinfosfoquinasa (5)

Los efectos adversos de los inhibidores de la transcriptasa inversa podrían evitarse en un tratamiento con IP/r en monoterapia. Entre estos efectos se encuentran algunos tan significativos como la toxicidad mitocondrial, la acidosis láctica con esteatosis hepática, las reacciones de hipersensibilidad, la hepatotoxicidad o la lipoatrofia.

La lipoatrofia tiene un gran impacto en la imagen corporal del paciente y en su calidad de vida, y puede ser la causa de una disminución en la adherencia al tratamiento cuando los

pacientes intentan evitar evidenciar su enfermedad. Este efecto adverso consiste en una pérdida de grasa periférica que se manifiesta en las extremidades (brazos, piernas y nalgas) y en el rostro. Es un efecto adverso relacionado particularmente con los análogos de la timidina, especialmente d4T y ZDV. Se ha demostrado que la sustitución de d4T y ZDV por ABC o TDF o por pautas sin ITIAN se asocia a una mejoría de la lipoatrofia (5).

1.3. Adherencia

La adherencia al tratamiento en los pacientes con VIH se ha definido como la capacidad del paciente para implicarse correctamente en la elección, inicio y cumplimiento del mismo con el objetivo de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral (7). Es en definitiva la medida en la que un paciente sigue las recomendaciones médicas sobre su tratamiento (8).

1.3.1. Factores predictores de adherencia

La falta de adherencia al tratamiento sigue siendo actualmente una de las principales causas de fracaso terapéutico. (7) Se pueden considerar cuatro tipos de factores capaces de predecir la adherencia:

- Relacionados con las características del tratamiento: complejidad del tratamiento y efectos adversos.
- Relacionados con el paciente: factores psicosociales, conocimientos y creencias sobre su enfermedad y tratamiento, olvidos o confusiones a la hora de tomar la medicación, adicción activa a drogas y/o alcohol.
- Relación con el equipo asistencial.
- Relación con el sistema sanitario. (8)

1.3.2. Medida de la adherencia

La medida de la adherencia presenta las dificultades de la sobre y subestimación por parte de los pacientes y de los profesionales sanitarios. Existen diferentes herramientas para medir la adherencia, cada una con diferentes ventajas e inconvenientes. Se pueden agrupar en métodos directos e indirectos.

Métodos directos

La determinación de concentraciones plasmáticas o los sistemas de control electrónico de apertura de los envases son métodos aparentemente objetivos y fiables, pero presentan los inconvenientes de su elevado coste y su complejidad, que dificultan su implantación como medidas de rutina. Además, no eximen de la posibilidad de la sobreestimación intencionada de la adherencia por parte de algunos pacientes.

Los cuestionarios validados y entrevistas orientadas al paciente recogen datos sobre las dosis olvidadas en los últimos días. Son de fácil acceso, sin embargo, se considera que la sobreestimación de estos métodos alcanza el 20%. Cuando es el propio paciente el que informa sobre su cumplimiento, se ha observado que un paciente que refiere mala adherencia es un fuerte indicador de ésta (6).

Métodos indirectos

Entre los métodos indirectos se encuentran la valoración del profesional sanitario, el recuento de medicación o los registros de dispensación. Son en general accesibles, aunque tienden a sobreestimar la adherencia.

En general no existe un patrón de oro para valorar la adherencia, cualquiera de los métodos utilizados puede ofrecer tan sólo una estimación del comportamiento real del paciente. Por este motivo está recomendado utilizar una combinación de varios de los métodos descritos, en función de las posibilidades disponibles (7).

Aunque los registros de dispensación presentan las limitaciones de que obtener la medicación no garantiza que ésta se utilice de forma adecuada y los posibles errores de registro, presentan la ventaja de su menor complejidad, que los hace útiles en la práctica clínica habitual. Además, nuestro sistema sanitario ofrece ciertas ventajas en este método de valoración de la adherencia. Los antirretrovirales son medicamentos de uso hospitalario, y el TARV de un paciente se dispensa desde un único Servicio de Farmacia Hospitalaria, que corresponde al mismo centro hospitalario donde recibe el seguimiento clínico. Esto convierte los registros de dispensación en un método fiable y de bajo coste. En más del 80% de los servicios de Farmacia de los hospitales españoles se controla la adherencia, siendo el método más empleado el registro de dispensación (9).

1.3.3. Objetivos de adherencia

Un aspecto controvertido sobre la adherencia es la cifra umbral mínima exigible. Los primeros tratamientos antirretrovirales requerían el mantenimiento de altos niveles de adherencia para alcanzar la supresión viral. Varios estudios demuestran que niveles menores del 95% predecían la aparición de resistencias y el aumento de la tasa de ingresos hospitalarios e infecciones (6). Sin embargo, los nuevos tratamientos tienen una vida media mayor, lo que permite cierta flexibilidad en la adherencia al tratamiento. Los objetivos terapéuticos pueden conseguirse con niveles menores de cumplimiento cuando los tratamientos empleados se basan en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos e inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir, especialmente en pacientes con viremias indetectables (7). Además, las nuevas opciones terapéuticas con menor número de medicamentos, coformulaciones y regímenes más simples facilitan el cumplimiento.

Por otro lado, en el tratamiento con IP potenciados en monoterapia la adherencia es un factor clave para conseguir una supresión virológica mantenida.(10). A diferencia del TARGA, la inhibición de la proteasa es la única diana de acción del tratamiento, y se debe garantizar su eficacia mediante la presencia de concentraciones plasmáticas efectivas de los fármacos.

1.3.4. Estrategias para mejorar la adherencia

El mantenimiento de una alta adherencia está relacionado con la disminución del índice de resistencias, la mejora de la eficacia de la supresión viral, el aumento de la supervivencia y de la calidad de vida (6), por eso es importante llevar a cabo acciones encaminadas a la mejora del cumplimiento.

El papel de los profesionales sanitarios es clave en la evaluación de la adherencia, la detección de los pacientes que no cumplen correctamente su tratamiento, el análisis de las causas y la estimulación hacia un buen cumplimiento. Las estrategias para mejorar la adherencia se basan en la educación sanitaria, la comunicación y el apoyo psicosocial.

Antes de iniciar el tratamiento se deben identificar causas que puedan limitar la adherencia del paciente, e incluso, en caso necesario, retrasar el inicio del tratamiento hasta después de corregirlas.

Las acciones encaminadas a mejorar la adherencia deben aplicarse al inicio y en cada cambio del tratamiento. Al inicio del tratamiento se recomienda ofrecer apoyo al paciente en tres fases: informativa, de consenso y compromiso y de mantenimiento y soporte.

1. La fase informativa pretende conocer los posibles factores que predicen la adherencia, e informar al paciente sobre objetivos, características del tratamiento e importancia de la adherencia.
2. En la fase de consenso y compromiso se debe conseguir que el tratamiento se adapte a la vida cotidiana del paciente, tratar las situaciones concomitantes y que el paciente acepte el tratamiento y se comprometa en la adherencia.
3. La fase de mantenimiento y soporte debe evaluar la adherencia al tratamiento, conocer los problemas y ofrecer soluciones mediante una atención accesible (7).

El equipo asistencial debe trabajar para resolver las dudas y problemas que el paciente presente a lo largo de todo el tratamiento. En las situaciones en que no se han logrado los objetivos de adherencia se deben evaluar y resolver las causas, e iniciar estrategias de intervención que adapten el esquema del tratamiento antirretroviral a los hábitos de vida del paciente (7).

El equipo asistencial consta, según los recursos de los diferentes centros hospitalarios, de tres núcleos básicos: el médico que realiza la prescripción, el farmacéutico que realiza la dispensación de los medicamentos, y el soporte a la atención del paciente, formado por profesionales de enfermería y, en los centros en que sea posible, psicólogos y psiquiatras. La coordinación con la atención primaria, los servicios sociales y las organizaciones no gubernamentales debería ser un objetivo deseable en la atención global del paciente VIH. A través de la dispensación, el Servicio de Farmacia puede actuar sobre los pacientes y desarrollar todas las actividades englobadas dentro del concepto de “Atención Farmacéutica”, facilitando un soporte en todas las cuestiones relacionadas con la farmacoterapia (1, 2).

Un tratamiento más simple, con menor número de comprimidos y tomas diarias puede facilitar que el paciente incremente la adherencia. Por eso es importante desarrollar estrategias que simplifiquen el TARV garantizando la eficacia y la seguridad.

1.4. Estrategias de simplificación

La triple terapia está firmemente establecida como el tratamiento antirretroviral que mejor garantiza una supresión mantenida de la replicación viral. Sin embargo, los avances en la terapéutica permiten establecer objetivos más ambiciosos en lo referente a la reducción de la morbilidad, aumento de la tolerancia y comodidad para los pacientes. Con estos objetivos se han realizado estudios sobre la eficacia de la monoterapia con IP/r como estrategia de simplificación del tratamiento.

La simplificación del TARV se define como el cambio de un esquema terapéutico que ha conseguido la supresión de la replicación viral por otro más sencillo que sigue manteniendo dicha supresión (5). Las ventajas que pueden aportar este tipo de estrategias frente a otras más complejas son múltiples: la reducción de los efectos adversos e interacciones, la mejora de la adherencia y la calidad de vida del paciente y la disminución de los costes. Además, en el caso de la monoterapia, a estas ventajas se le añade la de permitir el mantenimiento de otros fármacos como alternativas de tratamiento frente a una posible aparición de resistencias en un paciente en el futuro.

1.4.1. Recomendación de las estrategias de simplificación en las diferentes guías de práctica clínica

Las recomendaciones del Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida sobre la simplificación de los tratamientos son:

- Los pacientes con supresión vírica prolongada (≥ 6 meses) y buena adherencia ($>90\%$) son los mejores candidatos a simplificación (nivel B-II)
- En pacientes en tratamiento con un IP/r+2 ITIAN que no han tenido fracasos previos se puede sustituir el IP por EFV, NVP o ABC. El cambio a un tratamiento en un único comprimido añade ventajas adicionales de adherencia (nivel A-I)
- No se recomienda simplificar de un IP a ABC si el paciente ha recibido tratamientos subóptimos con ITIAN (nivel A-I)
- Está contraindicada la simplificación a ABC asociado a TDF y 3TC o a TDF y ddI (nivel A-II)

- En pacientes con riesgo cardiovascular elevado la simplificación a NVP o RAL puede añadir ventajas metabólicas (nivel B-I)
- En pacientes en su primera pauta terapéutica con IP y con CVP indetectable se puede simplificar a una pauta QD como EFV+TDF+3TC (o FTC), EFV+ddI+3TC (o FTC), o ATV/r+TDF/FTC o ATV+ABC/3TC (nivel B-I)
- La sustitución de ENF por RAL en pacientes suprimidos virológicamente se ha demostrado como eficaz y segura (nivel A-I)
- Otras posibles simplificaciones deben ser realizadas en el seno de ensayos clínicos, no en la práctica clínica (nivel A-III)

Se han realizado estudios con diferentes estrategias de simplificación: reducción del número de fármacos, del número de comprimidos o del número de tomas. Para plantear cualquiera de ellas son requisitos imprescindibles el mantenimiento de la potencia en la supresión viral, la correcta selección de los pacientes candidatos y la ausencia de fracaso previo o la utilización de fármacos plenamente activos para mantener el éxito virológico (5).

1.4.2. Reducción del número de comprimidos y/o de dosis

La reducción del número de comprimidos y/o de dosis consiste en la sustitución de un IP/r por efavirenz, nevirapina, abacavir o por otro IP/r pero en administración única diaria, o bien por fármacos coformulados en un número único o reducido de comprimidos. Los resultados de los ensayos clínicos con estos esquemas de simplificación son dispares. Existe un estudio prospectivo con 460 pacientes (NEFA) que realizó una comparación directa de efavirenz, nevirapina y abacavir en la simplificación del TARV. La eficacia terapéutica a las 48 semanas (CVP < 200 copias/mL) fue similar en los tres grupos (5).

1.4.3. Regímenes de administración en una vez al día

La simplificación a regímenes de administración única diaria se basa en el hecho de que los pacientes con menor número de tomas presentan mayor adherencia (11).

Se han estudiado regímenes con varias combinaciones de fármacos. La elevada vida media de algunos de ellos evitaría el problema de la necesidad de una adherencia estricta cuando se plantean regímenes de administración única diaria. Las nuevas familias de medicamentos también se han incluido en estudios de simplificación.

1.4.4. Reducción del número de fármacos

La toxicidad de los antirretrovirales es uno de los motivos por los que se difiere el inicio del tratamiento, a pesar de las ventajas que podría presentar un inicio temprano (Gesida). En este sentido la reducción del número de fármacos tras un período de inducción que garantice la supresión viral, podría ofrecer las ventajas de la simplificación y, sobre todo, de la reducción de la toxicidad. Sin embargo es esencial la selección de los fármacos a utilizar en esta estrategia, como demuestra el fracaso en tres ensayos clínicos que fueron suspendidos anticipadamente. Los fármacos utilizados no presentaron suficiente potencia, barrera genética o farmacológica frente a la resistencia, y en uno de los casos el esquema de tratamiento era demasiado complejo (12).

Los IP potenciados con ritonavir son fármacos que reúnen las características necesarias para conseguir los objetivos de este tipo de estrategias: presentan elevada potencia antiviral, barrera genética y vida media, y una pauta de administración sencilla. Por eso, administrados en monoterapia pueden ser adecuados para conseguir mejorar la tolerancia al tratamiento y la adherencia, manteniendo una adecuada supresión viral. Además, dicha simplificación tiene un impacto económico positivo al reducir el coste de los fármacos empleados.

1.5. Monoterapia con IP/r como estrategia de simplificación

1.5.1. Ensayos clínicos con IP/r en monoterapia

La monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados se ha estudiado en diferentes ensayos clínicos desde 2003, año en que se publicó el estudio IMANI. Los ensayos clínicos publicados sucesivamente han ido definiendo las situaciones clínicas que favorecen la respuesta a la monoterapia con IP/r.

Los ensayos IMANI y MONARK utilizaron LPV/r como estrategia de primera línea. Sin embargo, la monoterapia no resultó ser una opción adecuada para pacientes naïve, como demuestra la menor supresión viral lograda frente a la rama de triple terapia.

En la estrategia de inducción-mantenimiento (Ensayo Cameron M03-613), se utilizan los fármacos en dos esquemas secuenciales en pacientes que no han tenido tratamiento antirretroviral previo (pacientes naïve). En una primera fase (inducción) se inicia el TARV y se alcanza la supresión virológica. La segunda fase (mantenimiento) consiste en la simplificación del TARV mediante la reducción del número de fármacos. La estrategia de mantenimiento selecciona pacientes que ya hayan alcanzado el control de la replicación viral con un TAR clásico, y lo simplifica a monoterapia. Esta última estrategia es la que ha conseguido mejores resultados.(12)

En los sucesivos ensayos se han ido restringiendo los criterios de inclusión, con el objetivo de predecir en qué pacientes sería eficaz la simplificación a monoterapia. Estos criterios excluyen en muchos casos a pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB) debido a la importancia de un adecuado control de la replicación del VIH en el pronóstico de la enfermedad hepática, y porque retirar los antirretrovirales con actividad anti-VHB (3TC, FTC y TDF) podría originar la reactivación del virus.

En un meta-análisis que analiza la eficacia de la monoterapia con IP/r no se encontraron diferencias significativas entre la triple terapia y la monoterapia (OR= 1,39, IC 95% 1,02-1,90) En cuanto a la seguridad, los pacientes tratados con IP/r en monoterapia mejoraron su calidad de vida y disminuyeron los efectos adversos(13). Otro meta-análisis más reciente concluye que la monoterapia presenta un incremento del riesgo de fracaso virológico frente a la triple terapia a las 48 semanas del 10-13% en el peor de los casos, sin embargo, estos pacientes consiguen altas tasas de resupresión viral (93%) tras la reintroducción de los inhibidores de la transcriptasa inversa (14). También se han publicado resultados de esta estrategia en la práctica clínica, con resultados similares (15-17).

Ensayo MONET

En el ensayo MONET, 256 pacientes fueron randomizados en dos grupos que recibieron 800/100 mg de DRV/r en monoterapia o bien en triple terapia junto a dos análogos de nucleósidos. Se incluyeron pacientes con una carga viral menor de 50 copias/ml, que hubieran recibido un tratamiento estable con triple terapia durante al menos las 24 semanas anteriores al ensayo y sin antecedentes de fracaso virológico desde el comienzo de la terapia antirretroviral. El parámetro utilizado para valorar la eficacia fue el fracaso, definido como dos niveles consecutivos de RNA VIH superiores a 50 copias/ml o

un cambio de tratamiento. Se realizaron tres comparaciones de eficacia: un análisis principal, otro por intención de tratar en el que un cambio de tratamiento se consideraba como fracaso, y un tercero en el que los pacientes que tenían menos de 50 copias/ml a la semana 48 no se consideraban fracasos aunque hubieran presentado elevaciones de la carga viral en algún momento o hubieran cambiado de tratamiento. El ensayo demostró la no inferioridad del brazo de monoterapia frente al de triple terapia a las 48 semanas, con un margen de no inferioridad del 12% en los tres análisis. El porcentaje de pacientes con carga viral <50 copias/ml a las 48 semanas (por protocolo) fue de 86.2 en el brazo de monoterapia frente al 87.8% en triple terapia; por intención de tratar considerando como fracaso el cambio de tratamiento, 84.3 frente a 85.3%; y en el análisis que incluye el cambio de tratamiento, 93.5 frente a 95.1% (18)

Los resultados a las 96 semanas también demostraron no inferioridad en todos los análisis, excepto el que considera como fracaso el cambio de tratamiento.(19)

Ensayo MONOI

El ensayo MONOI incluyó 226 pacientes y se dividió en dos fases. En la primera se sustituyó el análogo o no análogo de la transcriptasa inversa o el inhibidor de la proteasa de un régimen de triple terapia por 600/100 mg de DRV/r dos veces al día. Después se randomizó (1:1) a los pacientes con carga viral <50 copias/ml y sin efectos adversos graves en dos ramas: la primera continuó con la triple terapia con DRV/r, y la segunda sólo con DRV/r. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años en tratamiento con triple terapia, con carga viral menor de 400 copias/ml en los últimos 18 meses, y menos de 50 copias/ml en el momento del screening, nadir CD4 mayor de 50 células/mm³, sin antecedentes de fracaso virológico con IP y sin alteraciones neurológicas relativas al VIH o coinfección con hepatitis B. La variable principal fue la proporción de pacientes con carga viral menor de 400 copias/ml a las 48 semanas. Se consideró fracaso la obtención de dos niveles consecutivos de RNA VIH superiores a 400 copias/ml o un cambio de tratamiento. La eficacia fue del 94% en los pacientes en monoterapia frente al 99% en los pacientes en triple terapia en el análisis por protocolo, demostrando no inferioridad. El análisis por intención de tratar obtuvo unos valores de eficacia de 87.5% en monoterapia frente al 92% en triple terapia, y no demostró no inferioridad (20). En la semana 96, la tasa de supresión virológica (carga viral en plasma <50 copias / mL) no fue diferente entre las 2 estrategias. En el análisis por intención de tratar (ITT) fue del 93,8% en el brazo de monoterapia frente a 90.6% en triple terapia (p = 0,43), y en el

análisis por protocolo, el 94,9% en el brazo de monoterapia frente a 89,7% en triple terapia ($p = 0,26$).

A pesar de que los pacientes con DRV/ r en monoterapia experimentaron con más frecuencia episodios transitorios de cargas virales bajas, no aparecieron mutaciones de resistencia a DRV (21).

Otros ensayos

El análisis de un estudio con pacientes naïve en monoterapia con LPV/r concluyó que unos altos niveles de adherencia y una elevada concentración de CD4+ basal son los dos factores asociados con un mejor mantenimiento de la supresión virológica.(22)

El ensayo OREY es el más amplio de los publicados con **ATV/r** en monoterapia. Es un estudio sin grupo control que incluyó a 61 pacientes sin fracaso virológico previo y con supresión virológica al menos durante 24 semanas. Los pacientes recibían tratamiento con ATV/r y dos ITIAN durante al menos 8 semanas antes de su inclusión en el ensayo. En el análisis por intención de tratar a las 48 semanas, el 67% de los pacientes mantuvieron cargas virales inferiores a 50 copias/mL.(23)

El ensayo con **LPV/r** en monoterapia que mayor número de pacientes ha estudiado es el OK04. Incluyó 205 pacientes en tratamiento con LPV/r + 2 ITIAN, con CVP indetectable durante al menos seis meses y sin fallo virológico con IP. El ensayo demostró la no inferioridad de la monoterapia frente al tratamiento triple a las 96 semanas, con un 77.6% y un 77.0% de pacientes con CVP <50 cel/μL en los grupos de triple y monoterapia, respectivamente. El ensayo IMANI III estudió la posibilidad de la administración diaria de LPV/r en lugar de la pauta habitual de dos veces al día. Sin embargo se observó la aparición de resistencias en dos pacientes.(12)

1.5.2. Justificación de la estrategia de simplificación a monoterapia con IP/r

La estrategia de simplificación a monoterapia con IP/r ha demostrado en diferentes estudios la no inferioridad frente a la triple terapia en pacientes que cumplen ciertos criterios. En el planteamiento de los primeros ensayos con esta estrategia se valoraron las diversas ventajas que podría aportar a los pacientes. Por otro lado, en las diferentes publicaciones sobre éste tema que han aparecido desde entonces se han presentado los inconvenientes que podría conllevar. Al plantear su aplicación en la práctica clínica, se

deben sopesar tanto las ventajas como los inconvenientes, con el objetivo de determinar en qué circunstancias podrían beneficiarse los pacientes de esta estrategia de simplificación.

Entre las ventajas destaca principalmente la mejora la tolerancia, ya que al eliminar del tratamiento los fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa, se evitan sus efectos adversos. Algunos de los que más afectan a la calidad de vida de los pacientes, como la lipoatrofia, se reducirían con IP/r en monoterapia.

Esta reducción de los efectos adversos puede mejorar de manera significativa su adherencia al tratamiento. Se evitan además las posibles interacciones de los inhibidores de la transcriptasa inversa con otros medicamentos.

A estas ventajas hay que añadir que el cambio de una triple terapia con dos ITIAN y un ITINN o dos ITIAN y un IP/r a tan solo un IP/r tiene un impacto económico importante. Existe un estudio farmacoeconómico de los resultados del ensayo OK04 con LPV/r en monoterapia a las 96 semanas. Según este estudio, el ahorro por paciente obtenido con la simplificación a monoterapia sería de 5.563 € por paciente. Dicho estudio también evaluó la eficacia terapéutica, confirmando la no inferioridad de la estrategia de monoterapia (24).

Respecto a los posibles inconvenientes de la monoterapia con IP, se han planteado principalmente tres:

1. Aparición de resistencias
 2. Presencia de cargas virales bajas sostenidas
 3. Control de la replicación viral en reservorios anatómicos.
-
1. La alta barrera genética de los IP hace que la aparición de resistencias sea baja en pacientes con supresión virológica. En el ensayo MONET se obtuvieron datos de resistencia genotípica de 35 de los pacientes que presentaron más de 50 copias/ml. Un paciente en la rama de monoterapia presentó una mutación de resistencia a IP, y en la rama de triple terapia se detectó resistencia a lamivudina e IP en un paciente. En ambos casos el fenotipo del virus resultó sensible al IP. En el ensayo MONOI no se detectó resistencia a IP en los pacientes que presentaron cargas virales superiores a 50 copias/ml. En un paciente con fallo virológico, definido como dos valores consecutivos de RNA VIH mayores de 400 copias/ml o cambio de tratamiento, se

detectó una mutación V11I, pero ya la presentaba antes del estudio. En la rama de monoterapia del ensayo Cameron tres pacientes desarrollaron mutaciones de resistencia a IP, frente a un paciente en la rama de triple terapia. En los ensayos ACTG 5201 y Karlstrom (ATV/r) y OK (LPV/r) no se detectó la aparición de resistencia genotípica en los pacientes con fracaso virológico a los que se realizó un test de resistencias. En el ensayo OREY (ATV/r) se detectaron resistencias en dos pacientes, aunque estaban asociadas a bajos niveles de adherencia. En pacientes naïve, sin embargo, la barrera genética para la selección de mutaciones parece ser menor. En el ensayo MONARK, con pacientes naïve, se describe la aparición de mutaciones en el gen de la proteasa en tres pacientes en monoterapia, que representan un 3.6% del total. (25).

Por otro lado, es importante destacar que en los pacientes en tratamiento con IP/r en monoterapia en los que han aparecido resistencias, la supresión viral se ha restablecido al reiniciar la triple terapia, sin que esto haya supuesto una pérdida de opciones terapéuticas.(23)

2. La presencia de cargas virales entre 50 y 200-500 copias/ml es más común en pacientes en monoterapia que en triple terapia, aunque sus implicaciones clínicas no están claras.(12)
3. En cuanto a la presencia de virus en reservorios anatómicos como el sistema nervioso central (SNC), en la mayoría de los ensayos realizados no se han estudiado específicamente los efectos adversos neurológicos. Existe un sistema de puntuación para la efectividad de la penetración en el SNC (CPE). A pesar de que lopinavir y darunavir tienen la capacidad de alcanzar niveles suficientes en el SNC para conseguir la supresión de la replicación viral (26), dicho sistema no ha sido validado para la monoterapia. Se han detectado síntomas neurológicos en pacientes en monoterapia, pero también en triple terapia, por lo que son necesarios estudios más detallados para poder establecer los riesgos y beneficios de la monoterapia a nivel neurológico (23).

Se ha planteado también la presencia de virus en semen en pacientes en monoterapia. Existen resultados contradictorios en pacientes en monoterapia con atazanavir. (25) Sin embargo, los resultados son mejores con LPV/r y DRV/r. En el

ensayo KalMo con LPV/r en monoterapia se encontraron concentraciones indetectables de HIV-RNA en semen en 14 de 15 pacientes.(27), y en el MONARK (LPR/r en monoterapia en pacientes naive) fueron indetectables en todos los pacientes analizados.(25) En un estudio con 45 pacientes en tratamiento con DRV/r se detectó RNA-VIH únicamente en un tres pacientes (uno en monoterapia y dos en triple terapia), con CVP indetectable, demostrando una buena penetración de darunavir (28).

1.5.3. Tipos de IP utilizados en monoterapia en los ensayos clínicos

Un fármaco usado en monoterapia debe reunir determinadas características, entre las que destacan la elevada potencia intrínseca y la dificultad para el desarrollo de resistencias. A continuación se describen las características exigibles a un fármaco para su uso en esta estrategia:

1. A diferencia de lo que ocurre en la triple terapia, con la monoterapia únicamente se actúa frente a una diana terapéutica, por lo que el fármaco debe ser lo suficientemente potente como mantener la carga viral negativa por sí solo.
2. Su barrera genética debe ser alta, es decir, deben ser necesarias una gran cantidad de mutaciones en el virus antes de que se produzca una modificación relevante de su sensibilidad al fármaco.
3. Las características farmacocinéticas del fármaco también deben dificultar el desarrollo de resistencias:
 - Los fármacos utilizados en monoterapia deben presentar un cociente inhibitorio elevado (29). El cociente inhibitorio es un parámetro que relaciona la concentración del fármaco y la resistencia del virus. Así, cuanto mayor sea la concentración del fármaco y menor la resistencia del virus más elevado será el cociente inhibitorio.

Como medida de la concentración del fármaco se utiliza la C_{\min} , que indica la concentración plasmática más baja a lo largo del intervalo de dosificación del fármaco. Se relaciona con la eficacia virológica, y se

determina con una extracción de sangre justo antes de la siguiente toma del fármaco.

Como medida de la resistencia del virus se utiliza la CE_{50} , que es la concentración inhibitoria (CI_{50}) corregida para la unión a proteínas plasmáticas. La concentración inhibitoria es la concentración del fármaco necesaria para inhibir el 50% de la replicación viral. (30)

El cociente inhibitorio indica, por lo tanto, el número de veces que la C_{\min} del fármaco está por encima de la concentración necesaria para inhibir el 50% de la replicación viral, y ayuda a valorar si un fármaco será efectivo frente a un virus con una determinada susceptibilidad.

- Un fármaco utilizado en monoterapia debe presentar además una estrecha zona de presión selectiva (29).

Los virus sufren mutaciones espontáneas debido a errores de la transcriptasa inversa y a la rápida renovación de la población viral. Se producen así gran cantidad de variantes virales o cuasi especies. Las mutaciones que confieren resistencia existen en estas cuasi especies en una mínima proporción de la población viral, pero el TAR produce una presión selectiva que convierte a las variantes resistentes en población dominante al cabo de semanas o meses si no se suprime la replicación viral (5).

La zona de presión selectiva del fármaco utilizado en monoterapia debe ser estrecha para evitar el desarrollo de resistencias en caso de que la replicación viral no esté suprimida.

4. Además, debería existir un margen de tiempo entre el fracaso virológico y el desarrollo de resistencias suficientemente amplio para poder cambiar el tratamiento en caso necesario.

Los IP potenciados con ritonavir son los antirretrovirales que reúnen todas estas características.

Se ha planteado la cuestión de si cualquier IP podría utilizarse en monoterapia, o si hay alguno que presente alguna ventaja frente a los demás. No existen ensayos comparativos, y los ensayos publicados presentan diferentes criterios y variables de eficacia, por lo que en este momento no se puede obtener una conclusión definitiva.

Se ha publicado un mayor número de estudios con LPV/r en monoterapia que con otros IP, por lo que se dispone de una importante cantidad de información sobre su eficacia y seguridad. Fue el primer IP estudiado en monoterapia. Los primeros ensayos se realizaron en pacientes naïve, y posteriormente en esquemas de inducción-mantenimiento y simplificación.

Sin embargo, los ensayos con DRV/r incluyeron mayor número de pacientes y aportaron mejores resultados aunque, como en el resto, no existen comparaciones directas con otros IP en monoterapia. Este fármaco presenta las ventajas de su mejor tolerancia y su administración en una toma diaria.

Respecto a los demás IP, sólo se han publicado estudios no controlados con ATV/r, y no se han publicado con FSV/r, SQV/r ni TPV/r. (12)

1.5.4. Recomendación de la monoterapia en las diferentes guías de práctica clínica

A pesar de las potenciales ventajas de la simplificación a monoterapia, los estrictos criterios que exige esta opción terapéutica hacen que no se pueda generalizar para todos los pacientes. Algunas guías de práctica clínica lo recogen así en sus recomendaciones, mientras que otras no consideran la evidencia disponible suficiente para hacer una recomendación de su uso salvo en casos excepcionales.

En las guías clínicas para el tratamiento del VIH de la European AIDS Clinical Society (EACS) se presenta la monoterapia con LPV/r o DRV/r como una opción de simplificación en pacientes con intolerancia a ITIAN o para simplificación del tratamiento, en pacientes sin historia de fracaso con IP, y con cargas virales < 50 copias/ml en los últimos 6 meses (31).

En las recomendaciones del Documento de Consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida se establece, con nivel de evidencia B-I, que es posible la simplificación a

monoterapia con LPV/r (BID) o DRV/r (QD) en pacientes sin historia de fracaso previo a IP, con CVP indetectable al menos 6 meses, adherencia excelente y signos o síntomas de toxicidad por los ITIAN (32).

El International AIDS Society–USA Panel sólo recomienda la monoterapia con IP/r en circunstancias excepcionales en las que otros fármacos no pueden ser considerados por razones de toxicidad o tolerabilidad (33). La guía del Departamento de salud de EEUU no recomienda esta estrategia fuera del contexto de un ensayo clínico(6)

OBJETIVOS

2. Objetivos

Podemos afirmar que el tratamiento de la infección por VIH con inhibidores de la proteasa potenciados en monoterapia se plantea en este momento como una posible opción en pacientes que reúnan determinadas características. A pesar de la existencia de diferentes criterios, disponemos de un amplio conocimiento sobre las características de este tratamiento y los factores determinantes para un óptimo resultado.

Las diferentes guías nacionales e internacionales recomiendan la monoterapia con IP/r bajo diferentes restricciones de utilización. En la práctica clínica podemos encontrar en este momento algunos pacientes que ya están siendo tratados con IP/r en monoterapia.

Esta estrategia ha demostrado su no inferioridad en diferentes ensayos y una ratio coste-efectividad favorable. Sin embargo, lo más atractivo que esta posible opción terapéutica podría aportar frente a la actual forma de tratamiento sería la reducción de los efectos adversos, interacciones, y la mejora de la adherencia y la calidad de vida del paciente.

Para poder valorar el impacto real de su posible implementación como estrategia de simplificación, así como su repercusión clínica y económica, es necesario conocer qué proporción de la población en tratamiento cumpliría las características necesarias para plantear esta opción terapéutica.

Ante la ausencia de estudios que estimen el porcentaje de pacientes susceptibles de simplificar a monoterapia con IP/r, en este trabajo nos planteamos qué proporción de pacientes en tratamiento antirretroviral de un hospital de referencia cumplen los criterios de los ensayos clínicos que han valorado esta opción terapéutica.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. Material y métodos

3.1. Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio descriptivo mediante una evaluación retrospectiva transversal de los datos de los pacientes.

3.2. Población

Se analizaron los datos de la totalidad de los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral al menos en una ocasión en la Unidad de pacientes externos (UPE) del Servicio de Farmacia del Hospital de Navarra entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2010.

Se excluyeron aquellos pacientes en profilaxis post-exposicional.

Todos los pacientes que acuden a la UPE son mayores de 18 años.

3.3. Herramientas

Se llevó a cabo una revisión de la información recogida en el programa de atención farmacéutica a pacientes externos y en la historia clínica informatizada. Ambas aplicaciones son las empleadas en el trabajo asistencial de la UPE.

El programa de atención farmacéutica contiene la información relativa al tratamiento y a su dispensación, así como aspectos clínicos e intervenciones farmacéuticas desarrolladas en dicha Unidad.

La información se registra regularmente de manera normalizada en el contexto de la atención farmacéutica, con el objetivo de desarrollar un correcto seguimiento farmacoterapéutico e información a los pacientes.

3.4. Procedimientos

Se lleva a cabo un análisis de los parámetros a evaluar desde el programa de atención farmacéutica y la historia clínica informatizada. La evaluación se realizó por duplicado. En caso de diferencias de criterio entre dos evaluadores sobre el cumplimiento de uno de los requisitos de paso a monoterapia, se resolvió por consenso, y en ausencia de consenso, un tercer revisor analizó la discrepancia.

La adherencia se valoró mediante la revisión de los registros informáticos de las dispensaciones realizadas en la UPE del Servicio de Farmacia como parte del trabajo asistencial durante el periodo establecido (últimos tres años). La selección del método de los registros de dispensación está fundamentada en que, a pesar de no existir un método gold Standard para la valoración de la adherencia, está recomendado (nivel B) por considerarse que la dispensación centralizada desde los Servicios de Farmacia de los hospitales permiten que sea un sistema objetivo, accesible y económico. (7)

El cálculo se realizó en función del número de unidades galénicas dispensadas de cada medicamento. La aplicación informática utilizada en el estudio utilizó una simplificación

basada en el porcentaje de adherencia para cada dispensación, según la siguiente fórmula:

$\% \text{ adherencia} = \text{número de unidades galénicas totales dispensadas} / \text{número de unidades galénicas previstas}$.

Las unidades galénicas totales dispensadas son las recogidas por el paciente en la última dispensación, y las previstas son las necesarias para cumplir el tratamiento en el periodo de tiempo estudiado.

3.5. Variables

Los parámetros evaluados se pueden clasificar en poblacionales, farmacoterapéuticos y criterios considerados en los Ensayos Clínicos (EC) que analizan la simplificación a monoterapia con IP/r.

1. En primer lugar, los parámetros poblacionales recogidos fueron los datos identificativos de los pacientes, el sexo y la edad.
2. En segundo lugar, se recogieron las siguientes variables farmacoterapéuticas, que incluyen la información del tratamiento activo en el momento del análisis:
 - Fecha de inicio del tratamiento antirretroviral.
 - Número de regímenes diferentes de tratamiento recibidos desde esa fecha para cada paciente.
 - Número de fármacos del tratamiento actual.
 - Definición del esquema terapéutico.
 - Dosis diaria de cada fármaco.
 - Durabilidad del tratamiento actual en meses.
3. En tercer lugar se evaluó para cada paciente el cumplimiento de todos los criterios recomendados por las guías y los exigidos por los EC para recibir tratamiento en monoterapia con IP.

Los datos de carga viral y CD4+ de los últimos 18 meses son necesarios para establecer si un paciente cumple los criterios de los ensayos clínicos para el cambio

de tratamiento a monoterapia. En el caso de aquellos pacientes que llevaban menos tiempo en tratamiento antirretroviral, no se evaluaron el resto de parámetros, al considerar que no se disponía de información suficiente, y por tanto no eran candidatos a simplificar a monoterapia. A su vez, se exigió como condición para la simplificación una durabilidad mínima del tratamiento de 18 meses, con el fin de analizar los parámetros condicionantes con el tratamiento en curso.

Ante las diferencias de criterio empleadas en los diferentes EC sobre aspectos concretos, se seleccionó siempre el criterio más restrictivo. Además, se añadieron requisitos como la adherencia, que se consideraron relevantes para el planteamiento de esta opción terapéutica, a pesar de que no habían sido establecidos en ninguno de los ensayos revisados. De esta forma se estableció el escenario más estricto para considerar a un paciente candidato a simplificación a monoterapia. Los criterios exigidos fueron:

a) Mayor de 18 años.

Por las características de la población atendida por la UPE del Servicio de Farmacia, el criterio de mayoría de edad se cumplió en todos los pacientes estudiados.

b) Estar en el momento del estudio en tratamiento con un régimen de triple terapia.

Se consideró el tratamiento con un régimen de triple terapia como factor limitante, no evaluándose el resto de parámetros en los pacientes que no cumplieran estas condiciones.

c) Presentar una durabilidad del tratamiento actual mayor de 18 meses.

En varios de los ensayos clínicos revisados se establecía como criterio de inclusión que los pacientes se encontraran en tratamiento estable en un régimen de triple terapia. (18, 20) El planteamiento de la simplificación a monoterapia en pacientes que no responden correctamente a su tratamiento actual puede poner en riesgo el buen resultado de la nueva pauta de tratamiento. Por este motivo se considera recomendable observar la evolución del paciente y plantear la simplificación a monoterapia sólo cuando se dispone de información relativa a los resultados de su tratamiento en curso durante un periodo de tiempo.

El límite de la durabilidad, es decir, el tiempo que un paciente lleva recibiendo los mismos fármacos para el tratamiento de su enfermedad, se estableció en al menos 18 meses.

d) Tener una carga viral menor de 400 copias/ ml desde septiembre de 2009 hasta marzo de 2011, y menor de 50 copias/ ml entre septiembre de 2010 y marzo de 2011.

Se seleccionaron estas fechas considerando que se analizaba una cohorte transversal de pacientes, y teniendo en cuenta los requisitos de los ensayos clínicos que exigían 18 meses con CV<400 copias /ml y CV negativa durante los últimos 6 meses.

e) Tener unos niveles de CD4+ >250 céls/mm³ en el momento del estudio.

A pesar de que algunos estudios permiten cifras menores de CD4+, se consideró más adecuado establecer el límite en 250 céls/mm³ ya que un correcto estado inmunológico de base ofrecería mejores expectativas de resultados para la monoterapia con IP/r.

f) Nadir>100 céls/mm³.

El nadir CD4+ se define como el recuento más bajo de CD4+ del paciente, y es un factor pronóstico de la enfermedad.

g) Ausencia de fracaso virológico durante un tratamiento previo con IP.

En los pacientes que habían suspendido un tratamiento con IP se valoró el motivo de esta suspensión. En los EC revisados no se excluyó a los pacientes que habían suspendido tratamientos previos por intolerancia. En estos pacientes se podría valorar de forma individual la posibilidad de simplificación de su tratamiento a monoterapia con IP, según el grado de intolerancia que hubieran presentado y el IP responsable de la intolerancia, teniendo en cuenta la mejor tolerancia de los nuevos IP. Los pacientes que presentaron fracaso virológico durante un tratamiento previo con IP no se consideraron candidatos a esta simplificación.

h) No presentar coinfección con el virus de la Hepatitis B.

El tratamiento se lleva a cabo con uno o dos inhibidores de la transcriptasa inversa, por lo que su eliminación del tratamiento dejaría sin tratar dicha infección. Por este

motivo estos pacientes no serían candidatos simplificación del tratamiento a monoterapia.

- i) No presentar alteraciones neurológicas relativas al VIH.
- j) Adherencia.

En cuanto a la baja adherencia terapéutica, a pesar de que en alguno de los EC revisados se cita expresamente no se indica el método de valoración utilizado ni se especifican los valores límite. A pesar de esto, se incluyó como criterio en este estudio por su relevancia en el resultado del tratamiento y por su relación con la actividad asistencial del farmacéutico de hospital. Una correcta adherencia del paciente a su tratamiento actual estaría relacionada con una situación basal de bajo índice de resistencias, correcta eficacia de la supresión viral y mayor calidad de vida, que favorecerían el éxito de un cambio de tratamiento a monoterapia (6). Además, podemos esperar que un paciente adherente en triple terapia continúe siéndolo en monoterapia.

Se consideró como paciente adherente aquel con un valor superior al 95% en los últimos 3 años. Hay que señalar que este porcentaje es muy exigente, y puede presentar la limitación de la subestimación de la proporción de pacientes que cumplirían los criterios de los ensayos clínicos para el tratamiento en monoterapia. Sin embargo, debido al riesgo de fracaso terapéutico que puede entrañar para un paciente en tratamiento en monoterapia un bajo nivel de adherencia, nos pareció más adecuado ser restrictivos en este aspecto.

Se midió el número de pacientes que cumplían todos los criterios. También se determinó el número de pacientes que dejaban de cumplir únicamente un criterio, y de éstos, aquellos que no cumplían durabilidad y adherencia, por ser éstos potencialmente modificables.

Además, se calculó el coste medio del tratamiento actual de los pacientes que cumplen todos los criterios para la simplificación, y se comparó con el coste del tratamiento simplificado a monoterapia con IP/r.

3.6. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra (30 de noviembre de 2011). Se garantizó la confidencialidad y seguridad de los datos en todas las etapas del estudio.

RESULTADOS

4. Resultados

4.1. Características de los pacientes del estudio

Se analizó una población total de 635 pacientes, de los que 10 fueron excluidos: siete de ellos por fallecimiento y tres por falta de información por diferentes motivos. Las principales características de los pacientes estudiados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 Principales características de los pacientes estudiados

	<i>Nº de pacientes</i>
Total pacientes	625
Sexo	
Hombre	404 (64.6%)
Mujer	221 (35.36%)
Nº de fármacos del tratamiento actual	
Dos	13 (2.1%)
Tres	591 (94.6%)
Cuatro	18 (2.9%)
Cinco	3 (0.5%)
Más de cinco	0

El 94,6% se encontraban en tratamiento con tres fármacos en el momento del estudio (figura 1).

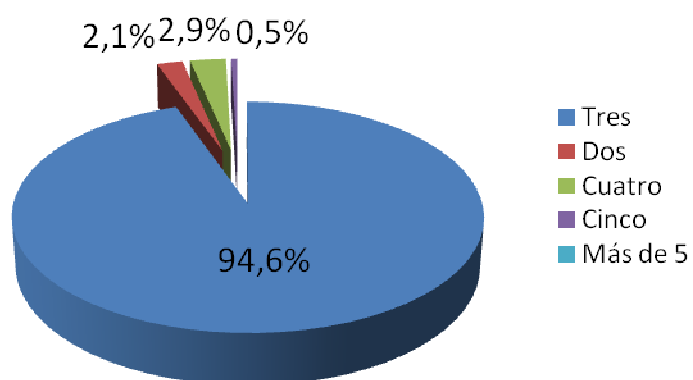


Fig. 1 Número de fármacos del tratamiento actual de los pacientes estudiados

El 80% (502 pacientes) habían recibido más de un tratamiento desde el inicio de la terapia antirretroviral, y 123 pacientes habían recibido sólo un régimen de tratamiento. Un total de 43 pacientes llevaban en tratamiento menos de 18 meses.

4.2. Pacientes que cumplen todos los criterios para la simplificación

El cumplimiento de todos los criterios de los EC para recibir tratamiento en monoterapia con IP/r se produce en 103 pacientes, lo que representa un 16,48% de los pacientes analizados. Las características de la población que cumple todos los criterios se resumen en la tabla 2.

Tabla 2 Principales características de los pacientes que cumplen todos los criterios para la simplificación con IP/r

<i>Características</i>	<i>Nº de pacientes</i>
Sexo	
Hombre	66 (64%)
Mujer	37 (36%)
Edad (años)	
Media	45.4
Mediana	47
Tiempo en tratamiento	
> 10 años	54%
5-10 años	28%
< 5 años	18%

La distribución por sexos concuerda con la de la población estudiada. La edad media es de 45,4 años, con una mediana de 47 años (figura 3).

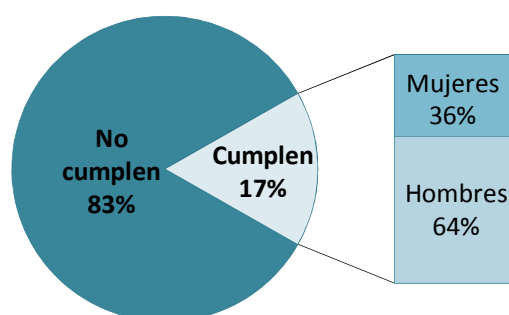


Fig.3 Pacientes que cumplen los criterios de los EC para la simplificación de su tratamiento a monoterapia con IP/r

4.3. Principales causas de incumplimiento

Se han analizado los motivos que excluyen a los pacientes de la simplificación de su tratamiento según los criterios establecidos, y entre ellos los que presentan mayor relevancia. El criterio que se incumple con más frecuencia es la adherencia, seguido del nadir CD4+, la durabilidad, la carga viral, resistencia a IP y recuento de CD4+. En el gráfico se encuentran representados los pacientes que no cumplen los criterios de los EC para la monoterapia con IP/r agrupados por sus principales causas de incumplimiento. Se han contabilizado tanto los pacientes q incumplen únicamente uno de estos criterios como aquellos que incumplen varios (figura 4).

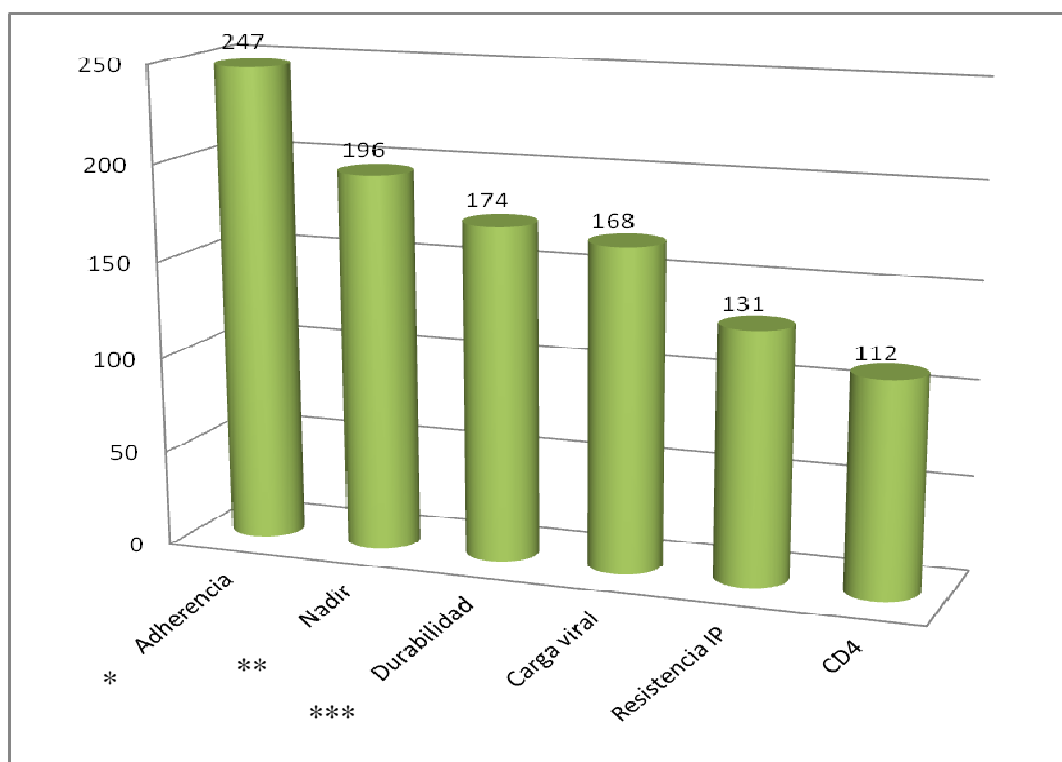


Fig. 4 Pacientes que no cumplen los criterios de los EC para la monoterapia con IP/r agrupados por sus principales causas de incumplimiento.

* Adherencia: capacidad del paciente para implicarse correctamente en la elección, inicio y cumplimiento del tratamiento con el objetivo de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral.

** Nadir CD4+: el recuento más bajo de CD4 del paciente.

*** Durabilidad: tiempo que un paciente lleva recibiendo los mismos fármacos para el tratamiento de su enfermedad.

En los casos en los que no se encontró la información necesaria sobre algunos de los parámetros, los pacientes fueron considerados no cumplidores de los criterios de cambio de tratamiento a monoterapia debido a la falta de información necesaria, y están incluidos en los valores del gráfico.

Un total de 150 pacientes (24%) dejaría de cumplir únicamente uno de los parámetros analizados (tabla 3).

Tabla 3 Pacientes que incumplen únicamente un criterio para la potencial simplificación del tratamiento a monoterapia con IP/r

<i>Criterio no cumplido</i>	<i>Número de pacientes</i>
Adherencia	48
Durabilidad	34
Nadir CD4+	23
Resistencia a IP	22
Carga viral	11
Coinfección Hepatitis B	10
Alteraciones neurológicas	2
CD4+	0

De éstos, 48 pacientes presentan una adherencia inferior al 95%, y 34 una durabilidad menor de 18 meses (figura 5).

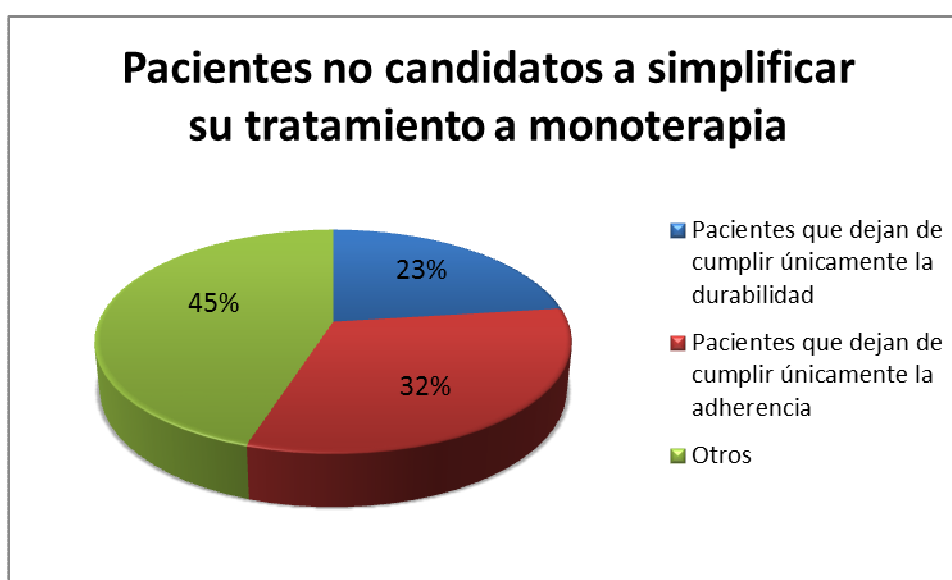


Fig. 5 Pacientes no candidatos a simplificar su tratamiento a monoterapia con IP/r.

No hay ningún paciente que incumpla únicamente el parámetro del nivel de CD4+ >250 céls. /mm³ en el momento del estudio.

Trescientos veinticuatro pacientes habían suspendido un tratamiento previo con IP. De ellos, 193 lo hicieron por intolerancia y 131 por aparición de resistencias. En los casos en los que no se conocía el motivo de la suspensión, se consideró que el paciente no cumplía el criterio de ausencia de fracaso virológico durante un tratamiento previo con IP.

En la fig. 6 se describe el esquema general o diagrama de flujo del estudio.

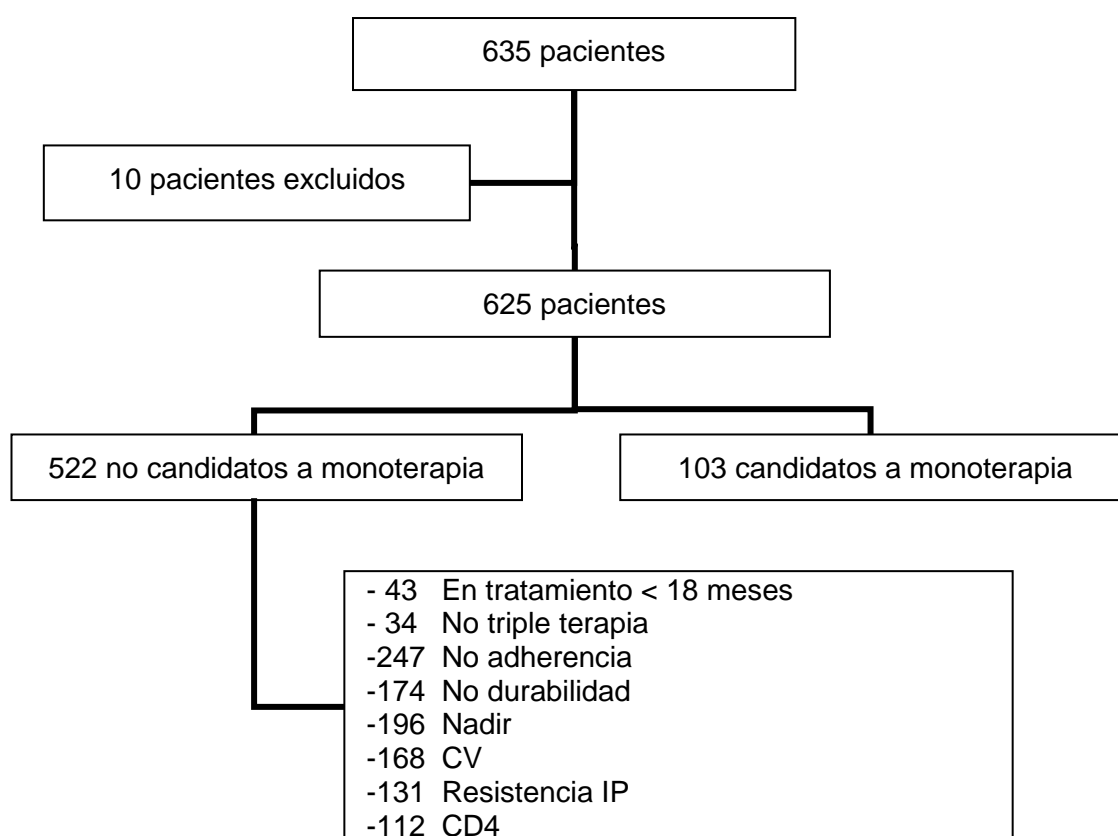


Fig. 6 Análisis de pacientes candidatos a simplificación del TARGA a monoterapia con IP/r

Un paciente recibía tratamiento en monoterapia con darunavir/ ritonavir 400/100 mg en el momento del estudio, cumpliendo todos los criterios evaluados.

4.4. Análisis económico

El coste medio del tratamiento actual de los pacientes que cumplen todos los criterios para la simplificación es de 8.119,66 €. La reducción considerando únicamente el coste de adquisición de fármacos en euros de 2011 y para el primer año de tratamiento, sería de 355.108 euros en el caso de simplificación a lopinavir/ ritonavir (Kaletra), y de 291.197 € simplificando a darunavir + ritonavir (Prezista + Norvir), con un ahorro medio de 3.447 € en el primer caso y 2.827 € en el segundo.

Esta cifra se reduciría a cifras entre 116.946 y 234.695 € con lopinavir/r o entre 85.300 y 203.049 € con darunavir/r, en caso de que se llevara a cabo la simplificación del tratamiento del 50% de los pacientes. Simplificando al 25% de los pacientes, se conseguiría un ahorro de 38.799- 138.554€ (lopinavir/r) o 22.666 - 122.421€ (darunavir/r).

Tabla 4 Comparación de costes de los IP/r en monoterapia frente a la triple terapia

	<i>Kaletra (LPV/r)</i>	<i>Prezista+Norvir (DRV + r)</i>
Ahorro total simplificando a todos los pacientes	355.108,50 €	291.197,00 €
Ahorro medio simplificando a todos los pacientes	3.447,66 €	2.827,16 €
Ahorro simplificando al 50% de los pacientes	116.946, 234.695	85.300, 203.049
Ahorro simplificando al 25% de los pacientes	38.799,138.554	22.666, 122.421

DISCUSIÓN

5. Discusión

Los resultados de este estudio muestran que en la población estudiada, la proporción de pacientes susceptibles de recibir tratamiento en monoterapia con IP/r como estrategia de simplificación es de aproximadamente un 16%, adoptando los criterios de selección de pacientes más restrictivos de los EC publicados.

Estos EC han estudiado la eficacia y la seguridad de la monoterapia con IP/r, sin embargo se desconocía la proporción de pacientes de una población real que cumpliría las características adecuadas para simplificar de esta manera su tratamiento.

En este estudio se ha analizado la población total de pacientes en tratamiento antirretroviral del Hospital, y los resultados representan a una población heterogénea, con

muy diversas características clínicas y demográficas. Las conclusiones del estudio se pueden generalizar sin que existan sesgos de selección, teniendo en cuenta que la decisión de simplificar el tratamiento a monoterapia con IP/r no se limitaría al cumplimiento de los parámetros analizados. Además del cumplimiento de todos los criterios de los EC sobre monoterapia con IP/r, deben ser considerados otros factores antes de plantear una simplificación del tratamiento. Entre estos factores se encuentran los criterios clínicos de cada paciente: enfermedades concomitantes, embarazo y lactancia, infección asociada a sida, etc., así como sus preferencias respecto al tratamiento.

Las fuentes de información escogidas contienen información completa y actualizada sobre los pacientes y su tratamiento. No obstante se identificaron las limitaciones inherentes a cualquier estudio retrospectivo. La principal limitación encontrada fue la falta de información por diferentes causas. En algunos casos el paciente había iniciado el tratamiento en otro centro, por lo que la información podía resultar incompleta en la historia clínica, y los registros de dispensaciones no abarcaban el periodo de 18 meses necesario para obtener los datos necesarios para la evaluación de los criterios de los ensayos clínicos. Esta circunstancia también se dio en pacientes que iniciaron su tratamiento en otro país. En otros casos se detectó la falta de analíticas en los últimos meses, perdiendo la información sobre carga viral y recuento de CD4+ necesaria para la evaluación. Igualmente en algunos casos en los que los pacientes habían suspendido un tratamiento con IP, la historia clínica no especificaba el motivo de dicha suspensión. En este sentido los test de resistencias disponibles en algunos pacientes fueron útiles para determinar el cumplimiento del criterio de resistencia previa a IP. En pacientes que iniciaron su tratamiento hace tiempo y fueron tratados con IP, es importante determinar si el motivo del cambio de tratamiento fue la aparición de resistencia o la falta de adherencia debido a los efectos adversos, ya que los IP utilizados entonces producían más efectos adversos que los disponibles actualmente.

Ante estas situaciones, en todos los casos en los que la información disponible sobre cualquiera de los aspectos evaluados se consideró insuficiente en el momento de la recogida de los datos, se interpretó como una falta de cumplimiento del criterio evaluado. De esta forma los resultados de nuestro estudio se asimilarían a la realidad asistencial, en la que un paciente sin información suficiente sobre resistencias o cargas virales no debería simplificar su tratamiento a monoterapia con IP/r.

5.1. Cumplimiento de los criterios para la simplificación del tratamiento a monoterapia con IP/r

La mayoría de los que han sido considerados candidatos a la simplificación a monoterapia en este estudio son pacientes que iniciaron su tratamiento hace más de 10 años (54%), que conocen por lo tanto bien su enfermedad y cumplen correctamente su tratamiento. Tan sólo el 18% lleva en tratamiento menos de 5 años.

Los parámetros estudiados permiten determinar en qué casos es arriesgado iniciar esta simplificación. Además de la adherencia y la durabilidad, los parámetros necesarios para la simplificación que se incumplen con más frecuencia en los pacientes estudiados son el nadir CD4+, la carga viral, la resistencia a IP y el recuento de linfocitos CD4+. La carga viral y los CD4+ son los elementos básicos para la toma de decisiones terapéuticas, por su capacidad de predicción de progresión de la enfermedad, y el nivel de CD4+ se relaciona con el riesgo de padecer infecciones oportunistas.

Cabe destacar el elevado número de pacientes que cumple todos los criterios para la simplificación a monoterapia excepto el de la adherencia. La adherencia al tratamiento es una característica potencialmente modificable, a través de una correcta información y educación sanitaria. La durabilidad del tratamiento también es modificable, ya que si estos pacientes mantienen su tratamiento sin que aparezcan motivos para cambiarlo, estos pacientes podrían también simplificar a monoterapia con IP/r. Si se incluyera a estos grupos de pacientes el porcentaje de candidatos a esta opción de tratamiento podría ampliarse.

En algunos de los EC revisados se cita expresamente la adherencia terapéutica como criterio para esta simplificación, aunque no se indica el método de valoración utilizado ni se especifican los valores límite. A pesar de esto, se incluyó como criterio en este estudio por su relevancia en el resultado del tratamiento y el papel del farmacéutico y otros profesionales sanitarios en su evaluación, detección de los problemas de adherencia, el análisis de las causas y la estimulación hacia un buen cumplimiento. Una correcta adherencia del paciente a su tratamiento actual estaría relacionada con una situación basal de bajo índice de resistencias, correcta eficacia de la supresión viral y mayor calidad de vida, que favorecerían el éxito de un cambio de tratamiento a monoterapia (6). Además, podemos esperar que un paciente adherente en triple terapia continúe siéndolo en monoterapia. Hay que señalar que el valor de la adherencia que se ha establecido en

este estudio es muy exigente, sin embargo, debido al riesgo de fracaso terapéutico que puede entrañar para un paciente en tratamiento en monoterapia un bajo nivel de adherencia, nos pareció más adecuado ser restrictivos en este aspecto.

5.2. Análisis económico

El análisis económico realizado muestra que la monoterapia reduce significativamente el coste de los medicamentos (tabla 4). No obstante debe valorarse también el consumo de otros recursos sanitarios, ya que los pacientes que simplifiquen su tratamiento a monoterapia podrían requerir mayor monitorización: un aumento de la visita al especialista (con un coste por visita de 140 €) y de analíticas de carga viral. Dicha frecuencia podría pasar de dos a cuatro analíticas anuales durante el primer año. El aumento de coste por esta vía no sería relevante comparado con el ahorro en consumo de fármacos. Por otro lado la reducción del número de fármacos produciría una disminución de la yatrogenia, que podría incidir positivamente en el consumo de recursos.

5.3. Seguridad de la monoterapia con IP/r

El conocimiento actual de la infección por VIH y de los tratamientos antirretrovirales, así como la amplia variedad de fármacos disponible, nos sitúa en un momento en el que existe la posibilidad real de acceder a una terapéutica más eficiente y menos tóxica. La monoterapia con IP/r podría servir a este propósito, mediante la reducción de los efectos adversos e interacciones, la mejora de la adherencia y la calidad de vida del paciente y la disminución de los costes. Estas ventajas serían interesantes particularmente en pacientes con patologías asociadas, en los que además de reducir la toxicidad se evitarían interacciones con el tratamiento concomitante, o en aquellos que han desarrollado toxicidad a los inhibidores de la transcriptasa inversa.

A pesar de que algunas guías de práctica clínica recomiendan la monoterapia con IP/r bajo diferentes criterios, y que en muchos centros ya se está aplicando, se han señalado algunas implicaciones relacionadas con la seguridad. En este sentido es clave destacar la importancia de la selección de los pacientes. Diversos ensayos han demostrado que no es una opción recomendable en pacientes naive ni en aquellos que no presenten un adecuado control de la replicación viral antes de la simplificación.

Los EC han mostrado que esta estrategia se puede aplicar con éxito en pacientes que cumplan unas determinadas características clínicas y farmacoterapéuticas. No obstante, en algunos EC se han obtenido buenos resultados con pacientes que no cumplían todos los criterios incluidos en nuestro estudio. La decisión de establecer las condiciones más restrictivas tiene como objetivo evitar el riesgo de fracaso terapéutico que podría entrañar para un paciente en tratamiento con monoterapia no cumplir determinadas características clínicas.

Las implicaciones de la monoterapia pueden ser consideradas en la atención a los pacientes que inician un tratamiento antirretroviral. En la estrategia de simplificación a monoterapia que proponen los EC, los pacientes que inicien tratamiento lo harán con una de las pautas de triple terapia recomendadas, y en el caso de que cumplan los criterios descritos, podrán simplificar a monoterapia. La educación sanitaria sobre la importancia de una correcta adherencia al inicio del tratamiento debería incidir sobre la posibilidad de la simplificación y sus ventajas e inconvenientes. La posibilidad de la reducción del número de fármacos con la consiguiente reducción de sus efectos adversos y posibles interacciones podría mejorar la disposición del paciente a un buen cumplimiento.

Recientemente la demostración en un estudio de que el tratamiento con antirretrovirales previene la transmisión del VIH ha sido calificada por la revista Science como el descubrimiento más destacado del año 2011 (34). Por otra parte, en la cohorte D.A.D. se manifestó una disminución progresiva del riesgo de enfermedades no sida a medida que aumentaba la cifra de células CD4+. Con estas evidencias las guías sobre el tratamiento antirretroviral aconsejan iniciar el tratamiento antirretroviral en el paciente asintomático cada vez con mayores niveles de CD4+. En la última actualización del “Documento de consenso de Gesida/ Plan Nacional sobre el Sida” se aconseja iniciar el tratamiento antirretroviral cuando dichos niveles desciendan por debajo de 500 células/ μ L (32). El hecho de que las tendencias actuales de tratamiento se dirijan a un inicio de la terapia antirretroviral en estadios más iniciales obligará a los pacientes a permanecer más tiempo en tratamiento, acentuándose los efectos adversos de estos medicamentos. En este sentido pueden ser útiles las ventajas descritas en cuanto a la reducción de los efectos adversos que puede ofrecer la monoterapia con IP/r.

CONCLUSIONES

6. Conclusiones

1. Podemos concluir que, incluso considerando los criterios más restrictivos de los EC publicados, un número considerable de pacientes serían candidatos a simplificar su tratamiento a monoterapia.
2. El conocimiento de la proporción de pacientes de una población real que cumple las características recomendadas permitirá conocer el potencial alcance de esta estrategia en la práctica clínica y valorar con mayor exactitud las implicaciones clínicas y económicas de su implantación.
3. A pesar de tratarse de una opción minoritaria y no generalizable a todos los pacientes, es relevante el elevado número de pacientes que podrían acceder a esta estrategia de tratamiento. Sería interesante evaluar la calidad de vida de estos pacientes para conocer su impacto real frente a la triple terapia.
4. Son necesarios más estudios para valorar la seguridad y eficacia de esta estrategia en su aplicación en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

7. Bibliografía

1. SEFH. Farmacia Hospitalaria. Cinta GM, editor 2002. 1666 p.
2. Codina C, Martín MT, Ibarra O. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. In: Bonal J, Dominguez-Gil A, Gamundi M, Napal V, Valverde E, editors. Farmacia Hospitalaria. 3rd ed 2002. p. 1493-516.
3. World Health Organization HIV/AIDS Department (2010). Global summary of the AIDS epidemic 2010. [Internet] Geneva: World Health Organization; 2010 [cited 2012 11 Jan]; Available from: http://www.who.int/hiv/data/2011_epi_core_en.png.
4. SIDA Información Suiza La inhibición de la replicación viral por el TAR. [Internet] Suiza: SIDA Información Suiza; 2010 [cited 2011 31 Oct]; Available from: http://www.aids-info.ch/espv1/hiv_aids/therapie.htm.
5. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. [National consensus document by GESIDA/National Aids Plan on antiretroviral treatment in adults infected by the human immunodeficiency virus (January 2011 update)]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(3):209.e1-103.
6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. (2011). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1-166. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed [14 Oct, 2011]
7. Escobar I, Knobel H, Polo R, Ortega L, Martín-Conde MT, Casado JL, et al. [GESIDA/SEFH/PNS recommendations to improve adherence to antiretroviral therapy in 2004]. Farm Hosp. 2004;28(6 Suppl 1):6-18.
8. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 1st ed. Switzerland: World Health Organization; 2003. 211 p.
9. Ibarra Barrueta O, Ortega Valín L, SEFH GVdl. [Survey of the pharmaceutical care situation of the HIV patient in Spain]. Farm Hosp. 2008;32(3):170-7.
10. Flandre P, Delaugerre C, Ghosn J, Chaix ML, Horban A, Girard PM, et al. Prognostic factors for virological response in antiretroviral therapy-naïve patients in the MONARK Trial randomized to ritonavir-boosted lopinavir alone. Antivir Ther. 2009;14(1):93-7.
11. Molina JM, Podsadecki TJ, Johnson MA, Wilkin A, Domingo P, Myers R, et al. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. AIDS Res Hum Retroviruses. 2007;23(12):1505-14.

12. Pulido F, Matarranz M, Rodriguez-Rivera V, Fiorante S, Hernando A. Boosted protease inhibitor monotherapy. What have we learnt after seven years of research? *AIDS Rev.* 2010;12(3):127-34. Epub 2010/09/16.
13. Saez de la Fuente J, Such Díaz A, Sánchez Gil C, Esteban Alba C, Escobar Rodríguez I. [Meta-analysis of the effectiveness of the strategy of monotherapy with boosted protease inhibitors in HIV+ patients]. *Farm Hosp.* 2010;34(5):251-8.
14. Mathis S, Khanlari B, Pulido F, Schechter M, Negredo E, Nelson M, et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(7):e22003.
15. Valencia-Ortega ME, Moreno-Celda V. [From research to clinical practice: use of lopinavir/ritonavir in monotherapy]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(10):671-2.
16. Moltó J, Santos JR, Negredo E, Miranda C, Videla S, Clotet B. Lopinavir/ritonavir monotherapy as a simplification strategy in routine clinical practice. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(2):436-9.
17. Pierone G, Mieras J, Bulgin-Coleman D, Kantor C, Shearer J, Fontaine L, et al. A pilot study of switch to lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy from nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapy. *HIV Clin Trials.* 2006;7(5):237-45.
18. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fätkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS.* 2010;24(2):223-30.
19. Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D, Schmidt W, Hill A, Van Delft Y, et al. 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(8):1878-85.
20. Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Girard PM, et al. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. *AIDS.* 2010;24(15):2365-74.
21. Valantin M-A, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Flandre P, Cabié A, Molina J-M, et al. Long-term Efficacy of DVR/r Monotherapy in Patients with HIV-1 Viral Suppression in the MONOI-ANRS 136 Study: Results at 96 Weeks. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Boston: CROI; 2011.*
22. Campo RE, Da Silva BA, Cotte L, Gathe JC, Gazzard B, Hicks CB, et al. Predictors of loss of virologic response in subjects who simplified to lopinavir/ritonavir monotherapy from lopinavir/ritonavir plus zidovudine/lamivudine. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009;25(3):269-75.
23. Perez-Valero I, Arribas JR. Protease inhibitor monotherapy. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(1):7-11. Epub 2010/12/15.

24. Arribas JR, Pulido F, Lázaro P, Méndez I. Estudio farmacoeconómico de lopinavir/ritonavir en monoterapia en el ensayo clínico OK04. *PharmacoEconomics Spanish Research Articles*. 2011;8(3).
25. Sahali S, Chaix ML, Delfraissy JF, Ghosn J. Ritonavir-boosted protease inhibitor monotherapy for the treatment of HIV-1 infection. *AIDS Rev*. 2008;10(1):4-14.
26. Perez-Valero I, Bayon C, Cambron I, Gonzalez A, Arribas JR. Protease inhibitor monotherapy and the CNS: peace of mind? *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(9):1954-62.
27. Nunes EP, Santini de Oliveira M, Merçon M, Zajdenverg R, Faulhaber JC, Pilotto JH, et al. Monotherapy with Lopinavir/Ritonavir as maintenance after HIV-1 viral suppression: results of a 96-week randomized, controlled, open-label, pilot trial (KalMo study). *HIV Clin Trials*. 2009;10(6):368-74.
28. Lambert-Niclot S, Peytavin G, Duvivier C, Poirot C, Algarte-Genin M, Pakianather S, et al. Low frequency of intermittent HIV-1 semen excretion in patients treated with darunavir-ritonavir at 600/100 milligrams twice a day plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors or monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4910-3.
29. Pulido Ortega F, Llenas-Garcia J. [Lopinavir/ritonavir monotherapy as a simplification strategy in the treatment of HIV-1 infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 Suppl 16:12-20. Epub 2009/07/03. Monoterapia con lopinavir/ritonavir como estrategia de simplificación en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana Tipo 1.
30. Ribera E, López-Cortés LF, Soriano V, Casado JL, Mallolas J. Therapeutic drug monitoring and the inhibitory quotient of antiretroviral drugs: can they be applied to the current situation? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23 Suppl 2:41-67.
31. European AIDS Clinical Society (EACS) European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults 2011 [Feb 2012]; Available from: http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/index.php?option=com_content&view=article&id=59:eacs-guidelines&catid=37:guidelines&Itemid=41.
32. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2012). Spain 2012.
33. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JSG, Rizzardini G, Telenti A, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2010;304(3):321-33.
34. Alberts B. Science breakthroughs. *Science*. 2011;334(6063):160

8. Anexo

Informe del Comité Ético de Investigación Clínica